

1. 研究領域名：遺伝情報発現における DECODE システムの解明

2. 研究期間：平成 16 年度～平成 21 年度

3. 領域代表者：五十嵐 和彦（東北大学・大学院医学研究科・教授）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

ヒトを含む全ての生命体は、ゲノムにコードされた遺伝情報を基盤とした生涯をおくる。生涯にわたって、プログラム通りにその情報を正確に読みだすこと、そして、様々な生活環境に応じて読み出す（デコードする）情報の量・質を柔軟に調節することが重要となる。本特定領域では、多様な背景を有する研究者を結集し、この遺伝情報デコードシステムの解明に取り組む。特に、転写因子やクロマチン制御因子が集合して形成するスイッチ複合体（DECODE 複合体、項目 A01）ならびに、これら複合体の活性制御系から複合体標的遺伝子セットへとつながる情報伝達経路（DECODE 回路、項目 A02）という二つのサブシステムに着目して研究を進める。項目 A01 で転写因子複合体やクロマチン修飾複合体などの解析を行うとともに、複合体形成の構造的基盤を追求し、DECODE 複合体の機能原理に関する理解を深める。項目 A02 では、発生・分化や恒常性維持、そして病態などにおける DECODE 回路を追求し、その実相と機能に関する理解を深める。得られる成果を統合することにより、デコードシステムが多様な細胞・個体レベルの形質や機能の発現・維持に寄与する分子メカニズムを理解する。デコードシステムは様々な生命現象の基盤となることから、本特定領域の成果はファンクショナル・ゲノミクスなど境界領域や医学、農学などへも大きな波及効果をもたらすものと期待される。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

項目 A01 では、101 種の複合体の精製と機能解析を進めている。また、注目される因子 33 ケについてドメイン立体構造や複合体立体構造の解析を進めている。これまでに、ヒストンキナーゼ NHK-1 がクロマチン構造維持に必須であること、ヘテロクロマチン形成に、RNA ポリメラーゼ II によるヘテロクロマチン領域 DNA の転写とその産物に依存した RNAi 経路が関わること、などを示した。また、ヒストン H2A ならびにそのバリエーション H2AX のユビキチン化が、転写抑制やクロマチンリモデリングに重要であることを示し、この制御を行う酵素複合体を同定した。新規 B 細胞特異的コリプレッサー複合体の解析も進んでいる。項目 A02 では、81 回路の解析を進めている。酸化ストレス応答転写因子 FoxO1 について、細胞内分布を制御するリン酸化が近傍のア르기ニンメチル化と拮抗関係にあり、メチル化が“刻印（＝メモリー）”としてリン酸化シグナル伝達を制御している『修飾コード』であることを示し、ヒストンで提唱された修飾コードの概念を一般化した。別のメモリー機構として、IL2 遺伝子応答性が転写因子により指令される DNA 脱メチル化により制御されることを示した。また、補欠分子ヘムが DECODE 回路因子として転写因子の活性制御を行うという概念を確立した。複合体、回路とも多彩な解析が進んでおり、今後はそのネットワーク構造も視野にいれて解析を進める。総括班は合同班会議、国際シンポジウム、若手海外派遣などにより、共同研究体制強化を進め、研究分野の牽引役を務めている。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

本研究領域においては、遺伝情報を読み出して生命現象を支えるシステムをデコード（DECODE）システムとして捉え、その全体像を理解することを目指している。領域全体の進捗状況としては、複合体解析 101 件、分子構造解析 33 件、回路機能解析 81 件と目覚ましいものがあり、その成果は班員主導論文だけでも 152 編におよんでおり、質も極めて高い。さらに班員同士の共同研究も活発であり、ヒストンユビキチン化が転写抑制やクロマチンリモデリングにおいて重要な役割を担っているという発見や、酸化ストレス応答転写因子である FoxO1 のア르기ニンメチル化が“刻印（＝メモリー）”としてリン酸化シグナルを制御している「修飾コード」であるという研究成果は、その共同研究の賜物であるといえる。さらに研究領域の運営においても、一般市民や高校生への啓発活動、若手育成を促進するために、シンポジウム・ホームページなどにおいて独自の工夫がなされ活発である。今後、DECODE データベースが、転写因子・転写ネットワークのデータベースとして、全世界の研究者に利用され、本分野での世界標準となることを期待する。そのために、類似のデータベースとの差別化をはかりつつ、さらなる深化を積極的に行っていくことが望ましい。